

ANÁLISIS DE CLÚSTERES DE AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

OIHANE IBARGUENGOITIA-BARRENA¹, Leyre Riancho-Zarrabeitia², Íñigo Rúa-Figueroa³, Karen Roberts⁴, Víctor Martínez-Taboada⁵, Raúl Menor-Almagro⁶, Belén Serrano-Benavente⁷, Paula Rubio-Muñoz⁸, María Galindo-Izquierdo⁹, Antonio Fernández-Nebro¹⁰, M.E Ruiz-Lucea¹¹, Jaime Calvo-Alén¹², Eva G. Tomero-Muriel¹³, Esther Uriarte-Isacelaya¹⁴, Angela Pecondon-Español¹⁵, Mercedes Freire-González¹⁶, Javier García-Fernández⁵, Lorena Expósito-Pérez¹⁷, Mónica Ibañez Barceló¹⁸, Elena Aurrecoechea², Carlos Montilla-Morales¹⁹, José Rosas-Gómez de Salazar²⁰, María J. García-Villanueva²¹, Rocío Caño-Alameda²², Francisco J. Toyos-Sáenz de Miera²³, Francisco Javier Nóvoa-Medina²⁴, Clara Moriano-Morales²⁵, Gema Bonilla-Hernan²⁶, Francisco Javier Narváez-García²⁷, José Luis Andréu-Sánchez²⁸, Marta Arévalo-Salaet²⁹, Loreto Horcada-Rubio³⁰, Tatiana Cobo-Ibáñez³¹, Nuria Lozano-Rivas³², Cristina Bohorquez-Heras³³, Carlota Laura Iñíguez-Ubiaga³⁴, Eva Salgado-Perez³⁵, Vicente Torrente-Segarra³⁶, Tarek Carlos Salman-Monte³⁷, José Eloy Oller³⁸, José M. Pego-Reigosa³⁹

Departamentos de Reumatología, 1Hospital Universitario Galdakao, 2 Hospital Sierrallana, 3 Hospital Universitario Doctor Negrín, 4 Asesoría estadística externa , Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, 6 Hospital Jerez de la Frontera, 7 Hospital Universitario Gregorio Marañón, 8 Hospital Germans Trias i Pujol, 9 Hospital Universitario 12 de Octubre, 10 Hospital Universitario Málaga, 11 Hospital Universitario Basurto, 12 Hospital Universitario Araba, 13 Hospital Universitario La Princesa, 14 Hospital Universitario Donosti, 15 Hospital Universitario Miguel Servet, 16 Hospital Universitario A Coruña, 17 Hospital Clínico Universitario de Canarias, 18 Hospital Universitario Son Llàtzer, 19 Hospital Clínico Universitario de Salamanca, 20 Hospital Marina Baixa, 21 Hospital Universitario Ramón y Cajal, 22 Hospital General Universitario de Alicante, 23 Hospital Universitario Virgen Macarena, 24 Hospital Insular de Gran Canaria, 25 Hospital Universitario Leon, 26 Hospital Clínico Universitario La Paz, 27 Hospital Universitari de Bellvitge, 28 Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, 29 Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, 30 Complejo Hospitalario Navarra, 31 Hospital Infanta Sofia, 32 Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 33 Hospital Universitario Príncipe de Asturias, 34 Hospital Lucas Augusti, 35 Complejo Hospitalario de Orense, 36 Hospital de Sant Joan Despí Moises Broggi, 37 Hospital del Mar, 38 Hospital Universitario Dr. Peset, 39 Grupo IRIDIS (Investigation in Rheumatology and Immune-Diseases), Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, (IISGS). Hospital Universitario Vigo.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) se pueden agrupar en diferentes clústeres serológicos que identifican los enfermos con determinadas manifestaciones clínicas y pronóstico. El objetivo de este trabajo es definir y describir clústeres serológicos y sus características clínico-epidemiológicas, así como su asociación con comorbilidades, medidas de actividad, gravedad y daño.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional y multicéntrico que incluye pacientes con LES del registro nacional RELESSER. Se incluyeron 1740 pacientes de la fase transversal y 718 de la fase prospectiva con un seguimiento anual durante 4 años. El análisis de clústeres se llevó a cabo utilizando la distancia Gower. Se evaluó la distribución de los índices Katz, SLICC/ACR DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) y SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure) entre los clústeres y en distintos momentos del seguimiento de los pacientes.

RESULTADOS

Se definieron **cuatro clústeres serológicos**.

- CLUSTER 1:** negatividad para autoanticuerpos
 - ❖ menor frecuencia de vasculitis, leucopenia y linfopenia
- CLUSTER 2:** anticuerpos antifosfolípidos positivos
 - ❖ mayor frecuencia de hipertensión arterial
 - ❖ mayor frecuencia de anemia hemolítica, trombopenia, vasculitis y alteraciones visuales
 - ❖ precisaron mayor uso de inmunoglobulinas y anticoagulantes orales
- CLUSTER 3:** anti-Ro y anti-La positivos
 - ❖ menos nefritis lúpica
- CLUSTER 4:** anti-Sm y anti-RNP positivos
 - ❖ mayores tasas de nefritis lúpica, leucopenia, linfopenia, hipocomplementemia, miositis, manifestaciones generales y cutáneas
 - ❖ mayor empleo de glucocorticoides e inmunosupresores.

- Actividad (SLEDAI):**
- Visita 1: puntuaciones mas altas en el clúster 4: $2,5 \pm 3,3$.
 - Tras 4 años de seguimiento: se redujo significativamente en todos los clústeres, sin diferencias al finalizar el seguimiento.
- Daño (SLICC/ACR DI):**
- Visita 1: puntuaciones más altas en el clúster 2: $1,93 \pm 2,30$.
 - Tras 4 años de seguimiento, incremento significativo en todos los clústeres ($p<0,001$), persistiendo las diferencias al final del seguimiento ($p=0,049$).

Gravedad (índice Katz):

- Visita 1: puntuaciones mas altas en el clúster 4: $5,24 \pm 2,09$.
- Se registró un incremento significativo en todos los clústeres y persistieron las diferencias a los 4 años ($p=0,005$).

Mortalidad:

21 fallecimientos: 5 en el clúster 1 (1,74%), 6 en el clúster 2 (5,50%), 6 en el clúster 3 (2,97%) y 4 en el clúster 4 (3,36%), sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0,427$).

Tabla 1. Características epidemiológicas y comorbilidades

	Clúster 1 (n=775)	Clúster 2 (n=213)	Clúster 3 (n=464)	Clúster 4 (n=288)	TOTAL (n=1740)	<i>p</i>
Edad al diagnóstico (mediana [Q1, Q3])	32,6 [24,2, 43,6]	32,8 [23,2, 41,3]	33,2 [25,3, 43,0]	29,2 [23,3, 38,0]	32,1 [24,1, 42,3]	0,001
Sexo, n (%)						
Femenino	675 (87,3%)	185 (86,9%)	440 (94,8%)	263 (91,3%)	1563 (89,9%)	<0,001
Raza, n (%)						
Caucásica	703 (93,4%)	195 (94,2%)	430 (94,7%)	249 (88,3%)	1577 (93,0%)	0,227
Tabaco, n (%)						
Ex fumador	167 (23,5%)	48 (24,1%)	92 (21,5%)	52 (19,3%)	359 (22,3%)	0,358
Fumador	141 (19,9%)	37 (18,6%)	69 (16,1%)	47 (17,4%)	294 (18,3%)	
Nunca	402 (56,6%)	114 (57,3%)	267 (62,4%)	171 (63,3%)	954 (59,4%)	
Alcohol, n (%)						
Actualmente	6 (0,8%)	0 (0%)	3 (0,7%)	2 (0,7%)	11 (0,7%)	0,693
Anteriormente	23 (3,2%)	8 (3,9%)	9 (2,0%)	6 (2,2%)	46 (2,8%)	
Nunca	700 (96,0%)	195 (96,1%)	428 (97,3%)	262 (97,0%)	1585 (96,5%)	
Diabetes Mellitus, n (%)	35 (4,6%)	13 (6,3%)	11 (2,4%)	12 (4,2%)	71 (4,2%)	0,103
Hipertensión Arterial, n (%)	230 (29,7%)	75 (35,5%)	102 (22,2%)	81 (28,4%)	488 (28,2%)	0,002
Dislipemia, n (%)	245 (32,7%)	75 (36,6%)	127 (28,3%)	82 (29,5%)	529 (31,5%)	0,138
Insuficiencia Cardíaca Congestiva, n (%)	27 (3,5%)	7 (3,3%)	9 (2,0%)	8 (2,8%)	51 (3,0%)	0,471
Neoplasias y linfomas, n (%)	47 (6,1%)	13 (6,2%)	21 (4,5%)	16 (5,6%)	97 (5,6%)	0,675
Osteoporosis, n (%)	44 (5,8%)	16 (7,5%)	28 (6,1%)	31 (11,0%)	119 (7,0%)	0,025
Infecciones graves, n (%)	143 (19,6%)	49 (23,8%)	80 (18,1%)	72 (26,4%)	344 (20,8%)	0,032

Q1: cuartil 1; Q3: cuartil 3.

Tabla 2. Características clínicas

	Clúster 1 (n=775)	Clúster 2 (n=213)	Clúster 3 (n=464)	Clúster 4 (n=288)	TOTAL (n=1740)	<i>p</i>
Fiebre, n (%)	18 (2,3%)	8 (3,8%)	14 (3,0%)	13 (4,5%)	53 (3,1%)	0,285
Pérdida de peso, n (%)	65 (8,5%)	22 (10,4%)	27 (5,9%)	33 (11,5%)	147 (8,5%)	0,040
Adenopatías, n (%)	63 (8,2%)	21 (9,9%)	40 (8,7%)	47 (16,4%)	171 (9,9%)	<0,001
Esplenomegalia, n (%)	29 (3,8%)	14 (6,7%)	11 (2,4%)	13 (4,5%)	67 (3,9%)	0,063
Erupción cutánea inflamatoria, n (%)	447 (58,1%)	119 (56,7%)	306 (66,5%)	205 (71,2%)	1077 (62,4%)	<0,001
Úlceras bucales o nasales, n (%)	291 (38,6%)	77 (36,5%)	199 (44,0%)	127 (45,2%)	694 (40,9%)	0,064
Alopecia no cicatricial, n (%)	245 (31,9%)	75 (35,4%)	167 (36,2%)	129 (45,6%)	616 (35,8%)	<0,001
Artritis, n (%)	78 (10,2%)	24 (11,3%)	46 (10,0%)	39 (13,6%)	187 (10,9%)	0,4
Miositis, n (%)	22 (2,9%)	9 (4,3%)	8 (1,7%)	16 (5,6%)	55 (3,2%)	0,025
Hemorragia alveolar/vasculitis pulmonar, n (%)	5 (0,7%)	2 (1,0%)	0 (0%)	2 (0,7%)	9 (0,5%)	0,164
Neumonitis, n (%)	26 (3,4%)	5 (2,4%)	15 (3,3%)	11 (3,8%)	57 (3,3%)	0,836
Miocarditis, n (%)	3 (0,4%)	2 (1,0%)	2 (0,4%)	2 (0,7%)	9 (0,5%)	0,599
Pericarditis, n (%)	12 (1,6%)	4 (1,9%)	7 (1,5%)	5 (1,7%)	28 (1,6%)	0,96
Vasculitis, n (%)	50 (6,6%)	26 (12,5%)	46 (10,1%)	33 (11,6%)	155 (9,1%)	0,009
Nefritis lúpica, n (%)	228 (29,9%)	58 (27,4%)	113 (24,9%)	110 (38,5%)	509 (29,7%)	0,001
Convulsiones, n (%)	35 (4,6%)	17 (8,1%)	17 (3,7%)	15 (5,3%)	84 (4,9%)	0,096
Síndrome cerebral orgánico, n (%)	16 (2,1%)	5 (2,4%)	6 (1,3%)	10 (3,5%)	37 (2,1%)	0,246
Cefalea lúpica, n (%)	41 (5,4%)	15 (7,1%)	20 (4,3%)	22 (7,7%)	98 (5,7%)	0,184
Mielitis transversa, n (%)	7 (0,9%)	3 (1,4%)	3 (0,7%)	2 (0,7%)	15 (0,9%)	0,767
Neuropatía craneal o periférica, n (%)	22 (2,9%)	6 (2,9%)	16 (3,5%)	9 (3,2%)	53 (3,1%)	0,947
Alteraciones visuales, n (%)	35 (4,6%)	19 (9,1%)	9 (1,9%)	11 (3,9%)	74 (4,3%)	<0,001
Anemia hemolítica, n (%)	60 (7,9%)	28 (13,5%)	23 (5,1%)	28 (9,9%)	139 (8,1%)	0,002
Leucopenia, n (%)	375 (49,1%)	112 (53,3%)	278 (61,5%)	188 (66,0%)	953 (55,7%)	<0,001
Linfopenia, n (%)	365 (48,0%)	106 (51,2%)	250 (54,7%)	176 (62,2%)	897 (52,5%)	<0,001
Trombocitopenia, n (%)	155 (20,7%)	81 (39,9%)	86 (19,3%)	65 (23,8%)	387 (23,2%)	<0,001
Hipocomplementemia, n (%)	555 (72,4%)	174 (82,1%)	348 (75,7%)	257 (89,5%)	1334 (77,3%)	<0,001

CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes con LES, el perfil serológico es un factor a tener en cuenta para estratificar clínicamente a los pacientes y predecir el pronóstico de los mismos, ayudando a mejorar el manejo y el abordaje terapéutico.

